

12. 2. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

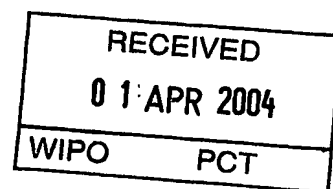
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 3 年 2 月 1 4 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 0 3 6 2 3 3
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 0 3 6 2 3 3]

出 願 人
Applicant(s): 塩野義製薬株式会社

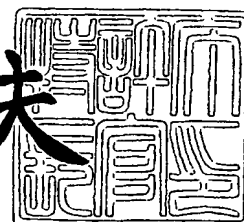


**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 3 月 1 8 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 02P00080

【提出日】 平成15年 2月14日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C303/12
C07C303/36
C07D477/00

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内

【氏名】 上仲 正朗

【特許出願人】

【識別番号】 000001926

【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100108970

【弁理士】

【氏名又は名称】 山内 秀晃

【電話番号】 06-6455-2056

【選任した代理人】

【識別番号】 100113789

【弁理士】

【氏名又は名称】 杉田 健一

【電話番号】 06-6455-2056

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 044602

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9720909

【包括委任状番号】 9905998

【プルーフの要否】 要

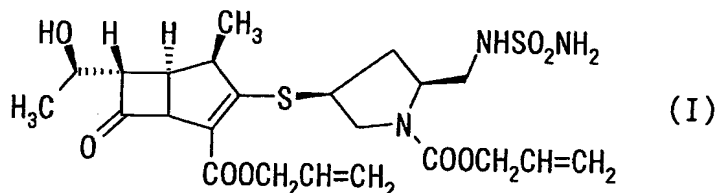
【書類名】 明細書

【発明の名称】 カルバペネム合成中間体の結晶

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式：

【化1】



で示される化合物 (I) またはその溶媒和物の結晶。

【請求項2】 請求項1記載の化合物 (I) の2-プロパノール和物の結晶。

【請求項3】 2-プロパノールの含量が、化合物 (I) に対して0.1～2モル当量である、請求項2記載の結晶。

【請求項4】 2-プロパノールの含量が、化合物 (I) に対して0.5モル当量である、請求項2記載の結晶。

【請求項5】 粉末X線回折パターンにおいて、主なピークが面間隔 $d = 12.800, 11.210, 4.751, 4.581, 4.275$ オングストロームに存在する、請求項1～4のいずれかに記載の結晶。

【請求項6】 化合物 (I) またはその溶媒和物を可溶性溶媒に溶解した後、不溶性溶媒を添加することを特徴とする、請求項1～5のいずれかに記載の結晶の製造方法。

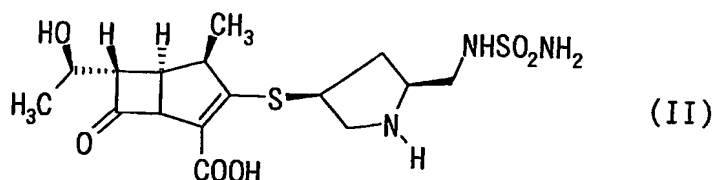
【請求項7】 不溶性溶媒が2-プロパノールである、請求項6記載の製造方法。

【請求項8】 可溶性溶媒が酢酸エチルである、請求項6または7記載の製造方法。

。

【請求項9】 請求項1～5のいずれかに記載の化合物 (I) またはその溶媒和物の結晶を脱保護する工程を包含する、式：

【化2】



で示される化合物 (II)、その溶媒和物またはそれらの結晶の製造方法。

【請求項10】 請求項6～8のいずれかに記載の製造方法により、化合物 (I) またはその溶媒和物の結晶を得た後、これを脱保護する、請求項9記載の製造方法。

【請求項11】 化合物 (II) の1水和物結晶の製造方法である、請求項9または10に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、β-ラクタム系抗生物質を製造するために有用な中間生成物であるカルバペネム誘導体の結晶およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

広範囲の抗菌スペクトルを有するピロリジルチオカルバペネム誘導体 (化合物 II) は、有用な抗生物質として知られている (例えば、特許文献1参照)。本発明の化合物 (I) はその中間体であり、特許文献1に記載されているが、特定の結晶形態は単離されていない。特に工業的な規模での製造を考えた場合には、各工程で生成する化合物の純度が高く、取扱い易い結晶状で単離、精製されるのが好ましいにもかかわらず、化合物 (I) で示される化合物の結晶化はこれまで試みられていなかった。また、高品質である結晶状態の (I) を脱保護して純度の高い化合物 (II) を製造する方法も報告されていない。なお化合物 (II) の結晶およびその製造方法は公知である (例えば、特許文献2参照)。

【0003】

【特許文献1】

特開平05—294970号公報

【特許文献2】

国際公開第95／29913号パンフレット

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記従来の課題を解決するものであり、その目的は、保存安定性や取り扱い性等に優れた化合物（I）またはその溶媒和物の結晶およびその製造法、また該結晶を用いた化合物（II）の製法を提供することである。

【0005】

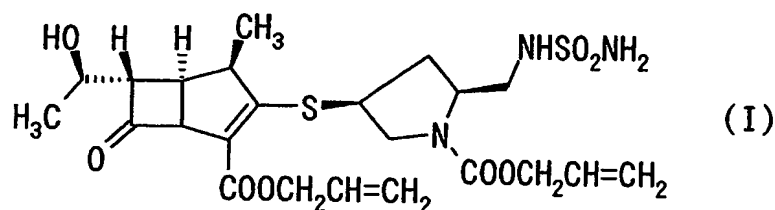
【課題を解決するための手段】

本発明者は、上記実情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、可溶性溶媒（例えば、酢酸エチル）と不溶性溶媒（例えば、2-プロパノール）との各種組み合わせによる結晶化を検討し、以下に示す本発明を完成した。

【0006】

1. 式:

【化3】



で示される化合物（I）またはその溶媒和物の結晶。

2. 上記1記載の化合物（I）の2-プロパノール和物の結晶。

3. 2-プロパノールの含量が、化合物（I）に対して0.1～2モル当量である、上記2記載の結晶。

4. 2-プロパノールの含量が、化合物（I）に対して0.5モル当量である、上記2記載の結晶。

5. 粉末X線回折パターンにおいて、主なピークが面間隔 $d = 12.800$,

11. 210, 4. 751, 4. 581, 4. 275 オングストロームに存在する、上記1～4のいずれかに記載の結晶。

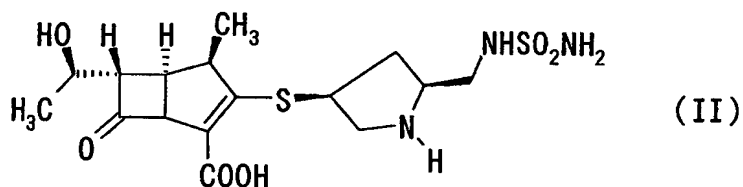
6. 化合物 (I) またはその溶媒和物を可溶性溶媒に溶解した後、不溶性溶媒を添加することを特徴とする、上記1～5のいずれかに記載の結晶の製造方法。

7. 不溶性溶媒が2-プロパノールである、上記6記載の製造方法。

8. 可溶性溶媒が酢酸エチルである、上記6または7記載の製造方法。

9. 上記1～5のいずれかに記載の化合物 (I) またはその溶媒和物の結晶を脱保護する工程を包含する、式：

【化4】



で示される化合物 (II)、その溶媒和物またはそれらの結晶の製造方法。

10. 上記6～8のいずれかに記載の製造方法により、化合物 (I) またはその溶媒和物の結晶を得た後、これを脱保護する、上記9記載の製造方法。

11. 化合物 (II) の1水和物結晶の製造方法である、上記9または10に記載の製造方法。

【発明の実施の形態】

【0007】

(1) 化合物 (I) またはその溶媒和物の結晶

本発明で提供される化合物 (I) またはその溶媒和物の結晶は、好ましくは、粉末X線回折パターンにおいて、面間隔 $d = 12.800$ 、 11.210 、 4.751 、 4.581 および 4.275 オングストロームに主ピークを有し、より詳しくは、そのピークパターンを下記表1に示す。(X線回折測定条件：管球 Cu K α 線、管電圧 40 Kv、管電流 30 mA、 $d \sin \theta = n \lambda$ (nは整数、 θ は回折角))

なお上記面間隔 d 値は、X線ピークのうち、相対強度の強い主なピークを選

択したものであり、結晶構造は必ずしもこれらの値だけによって限定されるものではない。即ち、これら以外のピークが含まれていてもよい。また一般に結晶をX線解析により測定した場合、そのピークは、測定機器、測定条件、付着溶媒の存在等により、多少の測定誤差を生じることもある。例えば、面間隔 d の値として ± 0.2 程度の測定誤差が生じる場合があり、非常に精密な設備を使用した場合でも、 $\pm 0.01 \sim \pm 0.1$ 程度の測定誤差が生じる場合がある。よって、結晶構造の同定に当たっては多少の誤差も考慮されるべきであり、実質的に上記と同様のX線パターンによって特徴付けられる結晶はすべて本発明の範囲内である。

【0008】**【表1】**

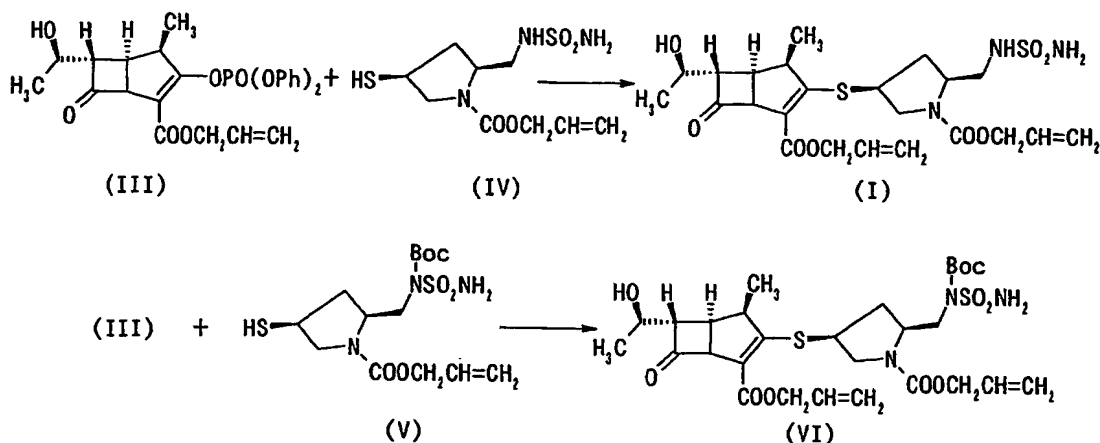
$2\theta (^{\circ})$	$d (\text{\AA})$	相対強度 (%)
6.90	12.80	100
7.88	11.21	8
9.32	9.48	4
18.66	4.75	7
19.36	4.58	7
20.32	4.37	5
20.76	4.28	9
21.18	4.19	5
21.50	4.13	5
22.02	4.03	4
23.34	3.81	5
27.14	3.28	3

【0009】

本発明に係る結晶の製造法を以下に詳しく説明する。

化合物 (I) 自体は公知化合物であり、例えば以下の通り化合物 (III) と化合物 (IV) との反応によって製造することができる。

【化5】



(ここで、Phはフェニル；Bocはt-ブトキシカルボニルである)

例えば、化合物 (III) をメチレンクロリド、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド等の溶媒中で、適時ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下に、化合物 (IV) と反応させることにより化合物 (I) を製造することができる。反応は、約-20～40℃の温度で約1～50時間処理することにより行なわれる。反応終了後、反応液を処理した後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーなどにより精製し、粉末として得られる。

また、化合物 (I) は、化合物 (V) から得たN-Boc化合物 (VI) の脱保護反応によっても製造することができる。

【0010】

化合物 (I) またはその溶媒和物の結晶化は、好ましくは精製または未精製の化合物 (I) を溶媒、好ましくは可溶性溶媒に溶解し、適時、不溶性溶媒を加えることにより行われる。

可溶性溶媒としては、メタノール、エタノール、エチレングリコール、メトキシエタノール、グリセリン、プロピレングリコールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、メチルフォルメー

ト、エチルフォルメート、プロピルフォルメート、メチルアセテート、酢酸エチル、プロピルアセテート、ブチルアセテート、メチルプロピオネート、エチルプロピオネートなどのエステル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンなどの有機ハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルフォルムアミド、ジメチルスルホキサイド、N-メチルピロリドン、キノリン、ピリジン類、トリエチルアミンなどを用いることができる。これらの溶媒は単独で使用しても、2種以上を混合して使用してもよい。また水を混合しても使用できる。中でもエステル類、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類が好ましく、特にエステル類（例、酢酸エチル）が好ましい。

【0011】

不溶性溶媒としては、2-プロパノール、n-プロパノール、t-ブタノール、イソブタノール、n-ブタノール、シクロヘキサノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、エチルイソアミルエーテル、エチルフェニルエーテルなどのエーテル類、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、n-デカン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、トルエン、ベンゼン、エチルベンゼン、クメン、シメン、キシレンなどの炭化水素類などを用いることができる。これらの溶媒は単独で使用しても、2種以上を混合して使用してもよい。中でもエーテル類、アルコール類が好ましく、特にアルコール類（例、2-プロパノール）が好ましい。

【0012】

可溶性溶媒と不溶性溶媒との使用割合は、重量比で通常1:0~1:1000、好ましくは1:0.1~1:100、特に好ましくは1:1~1:50であるかまたは、通常0:1~1000:1、好ましくは0.1:1~100:1、特に好ましくは1:1~50:1である。

好ましくは、酢酸エチルと2-プロパノールを1:70、より好ましくは1:50、さらに好ましくは1:20、特に好ましくは1:4の比率で用いる。

通常化合物(I)またはその溶媒和物1重量部に対し、好ましくは、可溶性溶媒と不溶性溶媒の使用量は、溶媒の総量が通常0.1~1000重量部であり、好

ましくは1～100重量部であり、特に好ましくは1～50重量部である。

また別の態様としては、可溶性溶媒と不溶性溶媒との混合溶媒を用いてもよい。

上記結晶化において、好ましくは、化合物(I)またはその溶媒和物を溶解するには、例えば、加熱処理、超音波処理や攪拌等が有効である。上記溶液に不溶性溶媒を1度に加えても、溶液が濁る寸前まで加えても、濁るまで加えても何れでも良い。好ましくは、溶液が濁る寸前まで不溶性溶媒の適量を加える。通常、不溶性溶媒を加え、放置すれば結晶が析出するが、不溶性溶媒を加えると同時に、結晶が析出してくる場合もある、また溶液を冷却すると結晶が析出してくる場合もある。析出しない場合には、例えば、室温ないし冷却下、超音波処理や攪拌等の刺激を与える、種結晶を加える等により結晶を析出させてもよい。結晶化に適切な温度は、約-10～40℃であり、好ましくは0～30℃である。

【0013】

このようにして得られる化合物(I)またはその溶媒和物の結晶は、次いで、通常分離手段(例えば、濾過、遠心分離等)により溶媒から分離し、通常精製手段(例えば、可溶性溶媒、不溶性溶媒、可溶性溶媒—不溶性溶媒の混合溶媒による洗浄等)に付すことにより単離することができる。好ましくは、2—プロパノールによる洗浄である。このようにして得られる化合物(I)またはその溶媒和物の結晶は、高純度であるため、上記結晶化方法は、化合物(I)またはその溶媒和物の結晶の精製に用いることができる。

【0014】

化合物(I)またはその溶媒和物の結晶は、結晶化方法、乾燥の程度により、残存溶媒の含有量を変えることができる。溶媒和物中の残存溶媒含有量は化合物(I)に対し通常0ないし5モル当量であり、好ましくは0.1ないし2モル当量であり、特に好ましくは0.5モル当量である。溶媒和物として上記の可溶性溶媒、不溶性溶媒の何れも含有しうるが、好ましくはエーテル類、エステル類、アルコール類、ニトリル類等であり、特に好ましくはアルコール類(例、2—プロパノール)である。

【0015】

(2) 化合物(I)またはその溶媒和物の結晶を脱保護する工程

化合物 (II) は、特開平 05-294970 号公報に開示された化合物であるが、好ましくはアミノ基が保護されていてもよい化合物 (I) またはその溶媒和物の結晶を脱保護反応に付すことによって得られる。

脱保護反応 (例えば、脱アリール化) は、当事者に周知の方法に従って行われる。本反応は、ニッケル触媒、コバルト触媒、鉄触媒、銅触媒、白金触媒およびパラジウム触媒等の貴金属系触媒等が用いられる。好ましくは、パラジウム触媒およびニッケル触媒等が用いられ、より好ましくは、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、酢酸 (トリフェニルホスフィン) パラジウムおよび酢酸 (トリエチルホスファイト) パラジウム等である。パラジウムを加えた混合溶液に添加物 (好ましくはトリフェニルホスフィン等) を加えても良い。

本脱保護反応 (例えば、脱アリール化) は上記金属触媒、より好ましくは、パラジウム触媒に保護基を還元除去する還元剤や求核試薬が添加される。還元剤として、水素、金属水素化物等であり、好ましくは水素化トリ-n-ブチルスズ等である。求核試薬として好ましくはカルボキシレート (例えば、ナトリウム 2-エチルヘキサノエート等)、1, 3-ジカルボニル化合物 (例えば、メルドラム酸、ジメドンおよびマロン酸エステル等) および 2 級アミン (例えば、ジエチルアミン等) 等、より好ましくは 1, 3-ジカルボニル化合物 (例えば、メルドラム酸) である。

脱保護反応に用いられる溶媒は、通常の反応に使用される溶媒なら何でも良い。好ましくは、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール及び水等、特に好ましくはアセトニトリルである。

これらの溶媒は単独で使用しても、2 種以上を混合して使用してもよい。

化合物 (I) または溶媒和物の結晶および求核試薬等を溶媒に加え、反応系 (例えば、反応混液および容器) を窒素で満たす。本反応は、大気中でおこなわれても良いが、好ましくは窒素気流下で行う。

反応温度は約 -20 ~ 50 °C であり、好ましくは 0 ~ 30 °C の範囲である。

反応時間は通常数分から数十時間であり、好ましくは 1 ~ 3 時間の範囲である。

本製法においては、上記 (I) で得られた高純度の化合物 (I) またはその溶

媒和物の結晶を用いた結果、脱保護反応後の水と有機溶媒、好ましくはジクロロメタンを用いた不純物抽出操作において、目的化合物（I I）を高濃度に溶解させた水溶液の調製が可能となった。その結果、従来、後処理工程において不可欠であった濃縮やカラムクロマトグラフィー処理等が必須操作でなくなり、目的のピロリジノチオカルバペネム誘導体（I I）、その溶媒和物またはそれらの結晶を容易に単離することが可能となった。よって工業的製法としても有用である。この単離操作においては、好ましくは目的物の種晶が使用される。

【0 0 1 6】

化合物（I I）またはその溶媒和物の結晶は、好ましくは水和物結晶であり、より好ましくは、特許第 2 8 4 3 4 4 4 号公報に記載の I 型結晶または I I 型結晶あるいは W O 0 1 / 7 2 7 5 0 号に記載の I I I 型（2 水和物）及び I V 型（1 水和物）の結晶である。I I I 型と I V 型とを比較すると、I V 型結晶の方が I I I 型結晶よりもさらに安定性が高いので好適である。

化合物（I I）の各結晶の結晶化方法は、各文献に記載の通りであるが、詳しくは以下の通りである。

【0 0 1 7】

I I I 型結晶は、化合物をアルコール、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等の有機溶媒、水、あるいはその混合溶液から結晶化する。特に好ましくは、水を用いる。アルコールとしては、メタノール、エタノール、イソプロパノール等があげられる。有機溶媒と水との混合溶媒を用いる場合には、その混合割合は、水／有機溶媒が約 1 : 0 . 5 ~ 1 : 1 0 0 （量／量）であることが好ましい。

通常化合物（I I）またはその溶媒和物 1 重量部に対し、溶解溶媒の使用量は、溶媒の総量が 0 . 1 ~ 1 0 0 重量部であり、好ましくは 1 ~ 5 0 重量部であり、特に好ましくは 5 ~ 4 0 重量部である。

結晶を溶液中から析出させるためには、冷却、攪拌等の任意の晶析操作を行い得る。好ましくは約 0 ~ 1 0 ℃に冷却しながら、溶液を攪拌することにより、該化合物の結晶が得られる。

溶液中から分離された結晶は、必要に応じて乾燥される。乾燥方法としては、

従来公知の乾燥方法が採用される。例えば、アスピレーター等による減圧下における乾燥方法が可能である。乾燥条件としては、例えば約10～50℃の温度が好ましく、より好ましくは、15～40℃であり、さらに好ましくは室温である。また圧力は、例えば約0～300 mmHgが好ましく、より好ましくは、0～100 mmHgであり、さらに好ましくは0～50 mmHgであり、特に好ましくは10～40 mmHgである。乾燥時間は、例えば、約1分間～1時間が好ましく、より好ましくは、2～30分間であり、さらに好ましくは5～20分間である。

【0018】

IV型結晶は、好ましくは、上記III型結晶を乾燥することにより容易に得ることができる。乾燥方法としては、好ましくは、加熱下かつ減圧下で乾燥される。例えば、約20～100℃の温度が好ましく、より好ましくは、30～70℃であり、特に好ましくは、40～60℃である。また圧力は、例えば、0～100 mmHg、好ましくは、0～30 mmHgであり、より好ましくは、0～20 mmHgであり、特に好ましくは、0～10 mmHgである。

乾燥時間は、例えば、約1～20時間が好ましく、より好ましくは、2～15時間であり、特に好ましくは5～10時間である。

好ましくは、IV型結晶は、2水和のIII型結晶を乾燥することにより、1水和物として単離される。

このようにして本発明によれば、保存安定性にすぐれ、抗菌剤として工業的に利用価値の高い、化合物(II)またはその溶媒和物の結晶が得られる。

【0019】

以下に実施例を記載し、本発明をさらに詳細に説明するが、これらは本発明の限定を意図するものではない。

【実施例】

参考例 1

エノールフォスフェート(III; 16.20 g, 30.10 mmole)と2-側鎖チオール(IV; 8.44 g, 28.57 mmole)をジメチルフォルムアミド(48.6 ml)に溶解させ、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン(6.29 ml)を加え5℃にて16時間放置した。水(25

0 ml)にあげ酢酸エチル(250 ml, 100 ml)で抽出した。酢酸エチル層は更に4回水洗(200 ml)した。酢酸エチル層は合併し溶媒を濃縮、残渣(17.10 g)を得た。

シリカゲルクロマト(174 g, n-ヘキサン:酢酸エチルより溶出)にて精製し非晶質の化合物(I; 8.47 g, 54%)を得た。

IR (CHCl₃): 1772, 1691, 1410 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃); δ 1.26 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.70-2.70 (m, 3H), 3.10-3.50 (m, 5H), 3.50-3.80 (m, 1H), 3.90-4.40 (m, 4H), 4.50-4.90 (m, 4H), 5.00-5.50 (m, 5H), 5.80-6.10 (m, 2H)

参考例 2

エノールフォスフェート(III; 14.25 g, 26.47 mmole)と2-側鎖チオール(V; 11 g, 26.47 mmole)をジメチルフォルムアミド(42 ml)に溶解させ、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン(5.47 ml, 1.2 eq.)を加え、5℃にて16時間放置した。希塩酸(210 ml)にあげ酢酸エチル(120 ml×2)で抽出した。酢酸エチル層は更に2回水洗(200 ml)した。酢酸エチル層は合併し溶媒を濃縮、残渣(20 g)を得た。

シリカゲルクロマト(200 g, n-ヘキサン:酢酸エチルより溶出)にて精製し非晶質の化合物(VI; 8.82 g, 52%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃); δ 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 2.55-2.70 (m, 1H), 3.20-3.40 (m, 3H), 3.60-3.70 (m, 2H), 4.00-4.30 (m, 6H), 4.50-4.70 (m, 4H), 4.70-4.90 (m, 2H), 5.25-5.55 (m, 4H), 5.80-6.00 (m, 3H)

【0020】

実施例 1

可溶性溶媒と不溶性溶媒とを用いた化合物(I)およびその溶媒和物の結晶化の実施結果を表2に示す。

【表 2】

No	可溶性溶媒	ml	不溶性溶媒	ml	結果
1	ethyl acetate	0.05	diethyl ether	0.12	—
2	acetone	0.1	“	0.2	—
3	dichloromethane	0.1	“	0.07	—
4	acetonitrile	0.1	“	0.2	—
5	chloroform	0.1	“	0.02	—
6	tetrahydrofuran	0.07	“	0.12	—
7	methanol	0.07	“	0.25	—
8	2-butanone	0.1	toluene	0.1	—
9	methyl acetate	0.11	n-hexane	0.02	—
10	ethanol	0.1	diethyl ether	0.28	—
11	dioxane	0.1	“	0.15	—
12	ethyl acetate	0.06	2-propanol	1	+
13	“	0.02	“	0.3	60mg+
14	dichloromethane	0.05	“	0.5	38mg+
15	chloroform	0.03	“	0.5	+
16	acetone	0.28	“	0.5	44mg+
17	methyl acetate	0.3	“	0.5	+
18	2-butanone	0.3	“	0.5	+
19	isopropyl acetate	0.3	“	0.5	+

非晶質の粉末状の化合物 (I) (100 mg) を可溶性溶媒に溶解し、不溶性溶媒を濁る寸前まで加え、5-25℃にて数時間～数週間攪拌した。

(結果) — : 結晶は未析出 + : 結晶は析出

【0021】

実施例 2

非晶質の粉末状の化合物 (I ; 200 mg) を酢酸エチル (1 ml) に溶解させ、減圧下350 mgまで濃縮した。残渣に2-プロパノール (4 ml) を加え、室温にて16時間放置した。

析出結晶を濾過、2-プロパノールで洗浄した。風乾し、0.5 IPA-I の結晶を195 mg得た。(0.5 IPA-I は、化合物 (I) の0.5モル当量2-プロパノール水和物である)

熱示差分析図: 157.4℃から分解が始まる。

IR (Nujol): 3529, 3430, 3365, 3218, 3068, 1740, 1712, 1649, 1559, 1456 cm^{-1} $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +33.5 \pm 0.7^{\circ}$ (MeOH, C = 1.004%)

$\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 317.00 nm (ϵ 11,900)

^1H NMR (CDCl_3); δ 1.21 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.90 (br, 0.5H), 2.30–2.40 (m, 1H), 2.50–2.70 (m, 2H), 3.20–3.40 (m, 5H), 3.60–3.70 (m, 1H), 4.00–4.30 (m, 4H), 4.59 (d, $J = 3$ Hz, 2H), 4.60–4.90 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.20–5.50 (m, 4H), 5.80–5.90 (m, 1H), 5.90–6.10 (m, 2H) 2-プロパノールとして帰属されるシグナルは1.21 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.90 (br, 0.5H) であり、NMR スペクトルデータよりより0.5モル当量の2-プロパノールが含まれることが確認される。

得られた結晶の粉末X線測定結果を、図1に示す。

実施例 3

非晶質の粉末状の化合物 (I; 1.70 g) を酢酸エチル (0.9 ml) に溶解させ、2-プロパノール (17 ml) を加え室温にて2時間攪拌した。析出結晶を濾過、2-プロパノールで洗浄した。風乾し、0.5 IPA-I の結晶を1.5 g (88%) 得た。

【0022】

実施例 4

0.5 IPA-I の結晶 (0.5g, 0.92mmole) をアセトニトリル (7.5ml) 溶液とし、次いでメルドラム酸 (529.8mg, 3.68mmole) を加えた。減圧脱気・窒素置換を3回繰り返し、反応容器内を十分窒素置換した後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (318.6mg, 0.28mM) を投入し、室温下1.5時間攪拌した。反応析出物を濾過、アセトニトリル-酢酸エチルの混液で洗浄し析出物 (610mg) を得た。この析出物に水 (25ml) を加え、50℃で加温、次いで室温で超音波振盪後、不溶物を濾取、水洗した。得られた濾液を濃縮し、クロマト精製した後、メタノール-酢酸エチルの混液から化合物 (II) を340.2mg (88.0%) 得た。

^1H NMR (D_2O); δ 1.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.64–1.82 (m, 1H), 2.62–2.80 (m, 1H), 3.25–3.59 (m, 5H), 3.63–3.76 (m, 1H), 3.84–4.10 (m, 2H), 4.16–4.29 (m, 2H)

【0023】

実施例 5

イオン交換水 (360 ml) に粗化合物 (II) (20.0 g) を加えて約 50 ~ 55 °C に加温溶解し、50 °C 以上を維持しながらこの溶液を活性炭素 (600 mg) でプレコートした濾過器に通して濾過した。濾過液を 15 ~ 20 °C に冷却した後、WO 01/72750 号記載の III 型結晶の種結晶 (20 mg) を投入し、約 120 分攪拌して結晶を析出させ、さらに 0 ~ 5 °C に冷却して 2 時間熟成した。これに 2-プロピルアルコール (200 ml) を約 1 時間かけて流入した後、0 ~ 5 °C で 2 時間、さらに同じ温度で 1 晩晶析熟成した後、結晶を濾取した。得られた結晶を、80% 2-プロピルアルコール水 (40 ml) で洗浄した後、水道水を用いたアスピレーターにより、約 10 分間室温で減圧 (20 ~ 30 mmHg) 乾燥して、化合物 (II) の III 型結晶 (18.1 g、回収率 90.5%) を得た。

元素分析: $C_{15}H_{24}N_4O_6S_2 \cdot 2H_2O$ について

理論値: C 39.46、H 6.18、N 12.27、S 14.05

実測値: C 39.53、H 6.14、N 12.40、S 14.06

含水率

理論値 (2 水和物) : 7.89%

カールフィッシャー水分計 (KF) 測定値: 7.74%

融点: 173 °C (分解)

実施例 6

上記実施例 5 で得られた III 型結晶 (5.0 g) を、ガラス製シャーレに広げ、50 °C、減圧 (0 ~ 5 mmHg) 下で約 7 時間乾燥して、WO 01/72750 号記載の IV 型結晶 (4.8 g、収率 96.0%) を得た。

元素分析: $C_{15}H_{24}N_4O_6S_2 \cdot H_2O$ について

理論値: C 41.08、H 5.98、N 12.78、S 14.62


実測値: C 41.01、H 5.92、N 12.83、S 14.56

含水率

理論値 (1 水和物) : 4.11%

カールフィッシャー水分計 (KF) 測定値: 4.28%

融点: 173 °C (分解)



【0024】

【発明の効果】

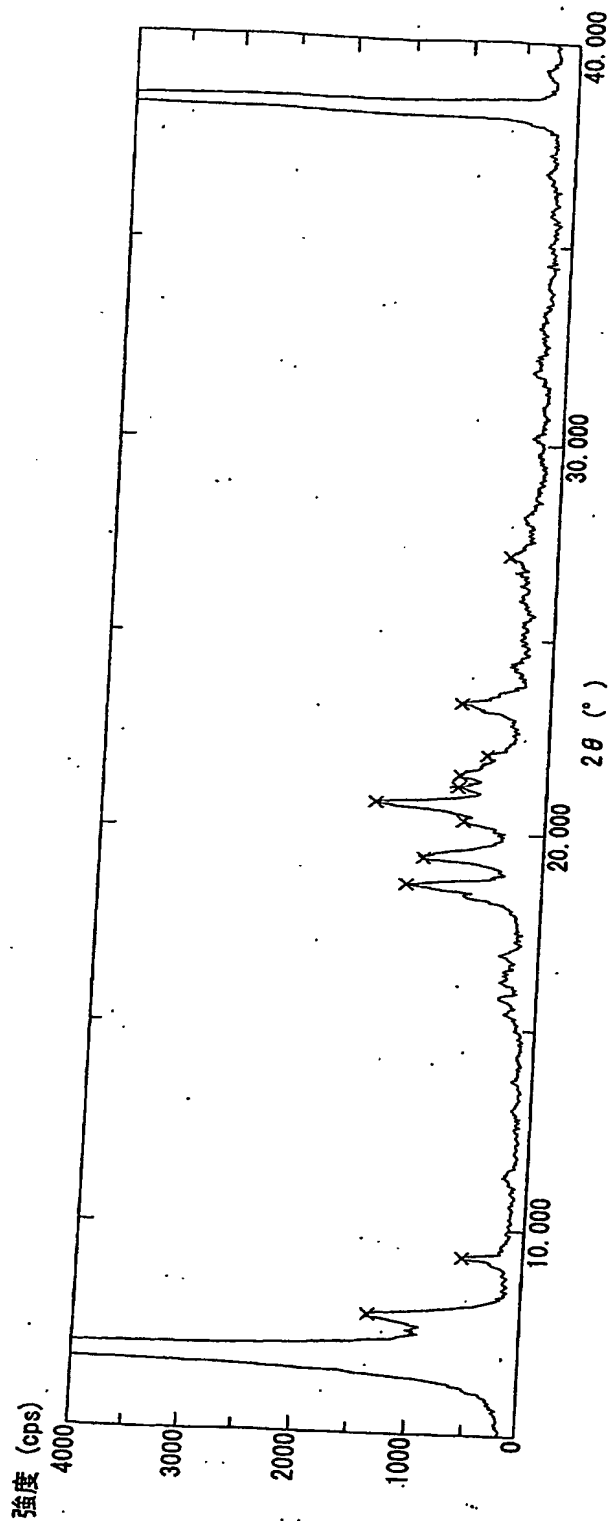
本発明によれば、保存安定性および溶解性にすぐれ、工業的に利用価値の高い、カルバペネム合成中間体の結晶が得られる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 実施例2により得られた0.5モル当量2-プロパノール和物の結晶の粉末X線測定結果である。

【書類名】 図面

【図 1】



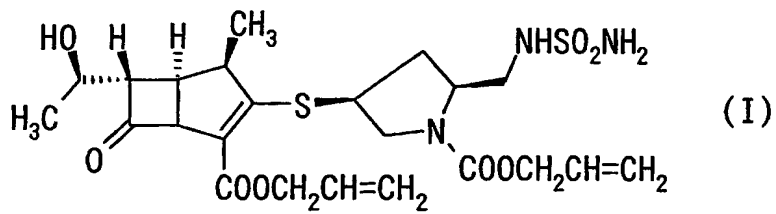
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 工業的製法に有利なカルバペネム合成中間体の結晶を提供すること。

【解決手段】

【化1】



で示される化合物 (I) またはその溶媒和物の結晶。

特願 2 0 0 3 - 0 3 6 2 3 3

ページ： 1/E

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 1 9 2 6]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 3 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

氏 名

塩野義製薬株式会社